

Sclerosis multiplex u detí

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

U 2–5 % pacientov sa SM manifestuje pred 16. rokom života. Incidencia detskej formy SM v Nemecku je 0,3/100 000. V etiopatogenéze SM sa podieľajú genetické a environmentálne faktory, prekonané infekčné ochorenia a zmeny imunitného systému. Ochorenie u detí je vzácné a predpokladajú sa špecifické mechanizmy v imunitnom a CNS systéme, ktoré zabraňujú manifestácii SM. Diagnóza SM sa stanovuje na základe klinických príznakov druhého ataku súčasne s vyšetrením mozgu MR a mozgomiechového moku. Liečba SM u detí využíva princípy liečby dospelých. Včasná manifestácia ochorenia vedie k včasnej invalidizácii.

Kľúčové slová: demyelinizujúce ochorenia CNS, ADEM – akútna diseminovaná encefalomyelitída, sclerosis multiplex u detí, liečba SM.

Multiple sclerosis in children

In 2–5% of patients, multiple sclerosis (MS) develops before the age of 16 years. The incidence of the paediatric form of MS is 0.3/100,000 in Germany. The aetiopathogenesis of MS involves genetic and environmental factors, previous infectious diseases, and immune system alterations. In children, the disease is rare and specific mechanisms in the immune and central nervous systems are implied that inhibit the manifestation of MS. The diagnosis of MS is established based on the clinical signs of a second attack along with MRI of the brain and cerebrospinal fluid analysis. The treatment of MS in children employs the principles of that in adults. Early manifestation of the disease results in earlier disability.

Key words: demyelinating diseases of the CNS, ADEM – acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis in children, multiple sclerosis treatment.

Neurol. prax 2014; 15(2): 66–68

Zoznam zkratiek

ADEM – akútna diseminovaná encefalomyelitída

CIS – klinicky izolovaný syndróm

DIS – diseminácia v priestore

DIT – diseminácia v čase

EBV – Epstein-Barrovej vírus

INFB – interferón beta

IVIG – intravenózne imunoglobulíny

GA – glatirameracetát

MR – magnetická rezonancia

Úvod

Sclerosis multiplex (SM) je chronické autoimunitné a degeneratívne ochorenie CNS. Je ochorením predovšetkým mladých žien medzi 20. – 40. rokom života. V detskom veku je ochorenie zriedkavé a prebieha v relapso-remitujúcej forme, ktorá sa klinicky prejavuje atakmi a remisiami.

Epidemiológia

U 2–5 % pacientov sa SM manifestuje pred 16. rokom života. Incidencia detskej formy SM je 0,18 – 0,51/100 000 v závislosti od zemepisnej šírky. Pohl, et al. (2007) v Nemecku zistili incidenciu 0,3/100000 (Pohl et al., 2007). Akútne demyelinizujúce syndrómy, ktoré zahŕňajú prípady akútnej diseminovanej encefalomyelitídy (ADEM), klinicky izolované syndrómy optickej neuritídy a tranzverzálnej myelitídy sa u detí vyskytujú s frekvenciou 0,7/100 000 a z nich asi 20 % prejde do SM (Banwel et al., 2011). Vzácnny výskyt SM v detskom veku poukazuje na špeci-

fické faktory imunity a centrálneho nervového systému, ktoré zabraňujú manifestácii ochorenia.

Etiopatogenéza

V etiopatogenéze SM sa podieľajú genetické a environmentálne faktory, prekonané infekčné ochorenia a zmeny imunitného systému. Genetická predispozícia k SM je u detí podobná ako u dospelých. Je dokázaná asociácia SM s HLA-DR2 a HLA-A3 a B7. V súvislosti s výskytom ochorenia vo včasnom veku bola opísaná asociácia s alelou HLA-DR15 (Masterman et al., 2000). Podobne pohlavie predisponuje k vzniku SM. Pomer chlapci a dievčatá u detí do 6 rokov je 0,8: 1, u detí starších ako 10 rokov je 2,1: 1 a u adolescentov 3: 1 (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012). Genetická predispozícia je modifikovaná environmentálnymi faktormi. Epidemiologické štúdie svedčia, že rizikovým faktorom vzniku SM je miesto trvalého bydliska do 15. roku života. U detí podobne ako u dospelých je séropozitivita proti Epsteinovej-Barrovej vírusu (EBV) častejšia u detí so SM, naopak, prekonaná infekcia cytomegalovírusom a vírusom herpes simplex znižuje riziko výskytu SM. Nedostatok vitamínu D je aj u detí rizikovým faktorom (Sadaka et al., 2012).

Diagnostické kritériá SM

U detí podobne ako u dospelých je diagnóza SM klinická a vyžaduje si klinický obraz charakterizovaný opakovanými atakmi s podpornými paraklinickými príznakmi (MR, likvor), ktoré sa nedajú vysvetliť inou plauzibilnou príčinou. Diagnózu SM možno predpokladať už po prvom ataku v korelácii

s MR nálezom. Klinicky izolovaný syndróm (CIS) sa označuje prvý akútny atak, ktorý môže byť monofokálny alebo multifokálny, a je bez príznakov encefalopatie. CIS u detí a dospelých je podobný a zahŕňa optickú neuritídu, tranzverzálnu myelitídu, kmeňovú, cerebelárnu alebo hemisferálnu dysfunkciu (Krupp et al., 2007). Mikaeloff, et al. (2004) zistili, že z 296 detí s klinickým atakom 68 (57 %) malo neskôr dva a viacej atakov diagnostikovaných ako SM (Mikaeloff et al., 2004).

U jedinca s dvomi a viac atakmi a s objektívnymi známkami 2 alebo viacej lézií, alebo s dôkazom 1 lézie s anamnézou ataku nie sú potrebné ďalšie príznaky na stanovenie diagnózy SM.

Paraklinické údaje (MR, likvor) podporujú diagnózu. 2010-McDonaldove kritériá u dospelých s iniciálnym atakom dovoľujú určiť disemináciu v čase a priestore na základe jedného MR vyšetrenia. Pre disemináciu v priestore (DIS) svedčí 1 alebo viac T2 lézií najmenej v 2 zo 4 nasledujúcich oblastí CNS – periventrikulárne, juxtakortikálne, infratentoriálne alebo v mieche. Pre disemináciu v čase (DIT) svedčí nová T2 a/alebo gadolínium enhancujúca lézia na ďalšom MR vyšetrení alebo súčasný výskyt asymptomatickej enhancujúcej a neenhancujúcej lézie v ktoromkoľvek vyšetrení (Krupp, Benwell et Tenembraun, 2007; Rubin et Kuntz, 2013; Sadaka et al., 2012).

McDonaldove kritériá

Sadaka, et al. (2012) porovnávali historické kritériá, 2005 a 2010 McDonaldove kritériá u 209 detí s CIS. Zistili ich vysokú senzitivitu (100 %), špecifi-

tu (86%) a pozitívnu prediktívnu hodnotu (76%). Podľa autorov sú 2010 McDonaldove kritériá u detí starších ako 11 rokov s nonADEM symptomatológiou aplikovateľné pre detskú SM (Sadaka et al., 2012). Šesť percent detí zo Sadakovej štúdie malo inú diagnózu ako SM, čo poukazuje na dôležitosť ostatných klinických a paraklinických príznakov v diagnostike SM a konzekventné vylúčenie inej príčiny demyelinizácie vrátane infekčných, metabolických, zápalových a autoimunitných ochorení.

Klinický obraz

Klinický obraz je variabilný. Môže prebiehať ako akútne fulminantné ochorenie s nepriaznivou prognózou alebo asymptomaticky s náhodným nálezom demyelinizácií v MR vyšetrení. Bauer a Hanefeld (1989) klasifikujú SM na včasnú infantilnú formu so začiatkom medzi 1.–5. rokom, neskorú infantilnú 5,1–10,0 a juvenilnú formu so začiatkom medzi 10,1–16 rokov (Bauer et Hanefeld, 1989). Prvými príznakmi sú poruchy citlivosti, neuritída zrakového nervu, diplopia, hemiparéza, rozmazané videnie, cerebelárna ataxia, myelitída, vestibulárne príznaky, zriedkavejšie sfinkterové poruchy. Kŕče a poruchy zraku sú časté u detí do 10. roku, v adolescencii dominuje senzitivny hemisyndróm. Poruchy kognitívnych funkcií má 30% detí so SM. Ide o poruchy pozornosti, vizuo-motorickej koordinácie, pamäti a reči. Tieto zmeny zistili aj u detí s CIS (Julian et al., 2013).

Priebeh a prognóza

Najčastejšou formou SM (95%) u detí je relapsujúco-remitujúca forma. Prvá manifestácia je zvyčajne polysymptomatická. Šesťdesiat percent detí má relaps v priebehu prvého roku. Ataky u detí sú častejšie a kratšie ako u dospelých, progresia je pomalšia. Podľa priebehu a frekvencie relapsov u detskej SM je zápalový komponent výraznejší ako u dospelých. Priemerný čas dosiahnutia EDSS 4 u detí je 20 rokov, u dospelých 10 rokov, stredný vek sekundárne progresívnej formy u detí je 30 a 37 rokov u dospelých. Začiatok ochorenia v detskom veku vedie skôr k závažnému postihnutiu a invalidizácii. Nepriaznivými faktormi priebehu u detí sú: krátky interval medzi 1. a 2. atakom (menej ako rok), neúplná úprava stavu a vyšší počet atakov medzi 2.–5. rokom choroby (Banwel et al., 2011; Ness et al., 2007; Renour et al., 2007; Sýkora, 2008).

Paraklinické vyšetrenia

Najdôležitejším paraklinickým vyšetrením je MR mozgu. Pri 1. ataku u detí sú lézie difúzne bilaterálne, neostro ohraničené, len u 24% je nález G+ lézie svedčiaci pre aktívny zápalový proces. V kontrolných vyšetreniach MR poskytnú dôkazy o diseminácii procesu v čase a priestore.

Pre hodnotenie MRI nálezov u detí sa používajú tie isté kritériá ako u dospelých (Rubin et Kuntz, 2013; Sadaka et al., 2012; Yeh et al., 2009).

Nálezy v likvore u detí so SM sú ovplyvnené vekom a dĺžkou trvania ochorenia. Pozitivita nálezov široko varíruje medzi jednotlivými štúdiami: oligoklonálne prúžky 8–92%, zvýšený IgG index 64–75%, pleiocyóza 33–73% (Vaegas-Lowy et Chitnis, 2012). Deväťdesiatštyri percent detí s pozitívnymi oligoklonálnymi prúžkami má neskôr SM, ale len 40% detí s istou dg SM má oligoklonálne prúžky (Ness et al., 2007).

Imunologické vyšetrenie

Hľadanie odlišností v imunitných odpovediach u detí od dospelých môže objasniť mechanizmy, ktoré spôsobujú vzácny výskyt tohto ochorenia v detskom veku. Involúcia týmu v puberte je zodpovedná za pokles cirkulujúcich T buniek, pomer naivných a pamätových T buniek je najvyšší u detí a klesá vekom. U detí zistili pokles expresie NK (natural killer) a imunoglobulínom podobných receptorov na T bunkách. Počet CD4+ buniek postupne narastá do veku 40 rokov, podobne sa zistil rastúci počet CD8+, CD28+ a CD122+ buniek vekom. Ako ovplyvňujú tieto od veku závislé zmeny manifestáciu SM, nie je známe. Poznanie relevantných rozdielov medzi zdravými deťmi a deťmi so SM môže identifikovať protektívne imunologické mechanizmy a tým umožniť liečbu a prevenciu SM (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012).

Diferenciálna diagnóza

V detskom veku existuje veľa ochorení, ktoré sa manifestujú akútnym postihnutím bielej hmoty mozgu. Diferenciálna diagnóza zahŕňa infekčné, zápalové, autoimunitné ochorenia, vrodené poruchy metabolizmu, leukodystrofie, cievne ochorenia mozgu, vaskulitídy. Do úvahy prichádza aj migréna, nádory mozgu, Moyamoya ochorenie a antifosfolipidový syndróm. Medzi ochoreniami, pri ktorých je potrebné rozhodnúť, či ide o akútne monofázické ochorenie, alebo ide o prvý atak chronického ochorenia, je akútna diseminovaná encefalomyelitída.

Akútna diseminovaná encefalomyelitída (ADEM)

ADEM je viacložiskový monofázický zápalový proces CNS postihujúci prevažne subkortikálnu bielu hmotu. Ochorenie vzniká 1–6 týždňov (najčastejšie 3 týždne) po infekcii alebo vakcinácii s postupným rozvojom neurologickej symptomatológie. Najčastejšie ide o zápal horných dýchacích ciest. Príčinou môžu byť baktérie: mykoplazma, borélie, chlamýdie, hemolytický streptokok, častejšie

šie však vírus morbil, herpes zoster, rubeola, herpes simplex, cytomegalovírus, parotitis, chrípka, Epsteinovej-Barrovej vírus. Ako postvakcinačná komplikácia bola popísaná po očkovaní proti morbilám, rubeole, hepatitíde B a chrípke.

U geneticky predisponovaných jedincov (HLA-GQ7) vírusom alebo vakcínou senzibilizované lymfocyty vnímajú mozgové tkanivo ako patogén a poškadzujú predovšetkým oligodendrocyty tvoriace myelinové obaly axónov. Ďalším možným mechanizmom je proces, pri ktorom neurotropný vírus spôsobí uvoľnenie myelinových proteínov, ktoré senzibilizujú lymfocyty a tvoria protilátky proti myelinu.

Klinický obraz ADEM

V klinickom obraze sú celkové známky infekcie a postupne manifestujú poruchy chôdze charakteru ataxie, prítomné sú lézie mozgových nervov, poruchy zraku, hybné poruchy vo forme hemiparézy alebo kvadruparézy, môžu byť mimovoľové pohyby, choreoatetóza alebo myoklonus. Vždy sú prítomné klinické príznaky poruchy sivej hmoty s alteráciou mentálneho stavu a s poruchou vedomia rôzneho stupňa. Súčasné postihnutie bielej a sivej hmoty sa považuje za patognomické pre ADEM.

Paraklinické vyšetrenia ADEM

V laboratórnych vyšetreniach bývajú známky zápalu (leukocytóza a zvýšené hodnoty CRP a FW), v likvore vyššie bielkoviny a monocytárna pleiocytóza, môžu byť zvýšené gamaglobulíny a je prítomná oligoklonálna skladba protilátok. V MR sa zobrazia mnohopočetné lézie v bielej hmote, ktoré sú asymetrické, neostro ohraničené, sú uložené subkortikálne alebo v hĺbke bielej hmoty zvyčajne supratentoriálne. Často sú lézie aj infratentoriálne v mozočku a mozgovom kmeni. Typické je postihnutie štruktúr sivej hmoty: bazálne gangliá a talamus. Lézie v mieche majú tendenciu splyvať a šíria sa cez niekoľko segmentov. Lézie sa časom zmenšujú a strácajú, nová lézia po 3-mesačnom intervale poukazuje na chronický proces charakteru SM.

Liečba ADEM

Efektívna je liečba kortikoidmi. Odporúča sa methylprednisolon (10–30 mg/kg/deň; 3–5 dní) s následnou perorálnou liečbou. Alternatívnou možnosťou je podávanie gamaglobulínov (0,4 g/kg; 5 dní) alebo plazmaferéza.

Prognóza ADEM

Priebeh je priaznivý s úpravou neurologickej symptomatológie ad integrum a s vymiznutím demyelinizačných ložísk v kontrolnom MR

o 3–6 mesiacov. Asi v 10 % môže byť reziduálny neurologický nález vo forme hemiparézy, poruchy zraku alebo epileptické záchvaty (Bauer et Hanefeld, 1989; Pohle et al., 2007; Rubin et Kunty, 2013). Zriedka je priebeh multifázický, prechod do chronického ochorenia SM nie je vzácný.

Liečba ataku SM

Všetky liečebné postupy u detí vychádzajú zo skúsenosti s liečbou SM u dospelých. Väčšina nových liekov po zistení ich efektivity a znášanlivosti sa s latenciou 10–15 rokov objaví v liečbe SM u detí. V akútnej fáze ochorenia sa odporúča i. v. podávanie metylprednisolonu v dávke 30 mg/kg 3–5 dní s následným p. o. podávaním a postupným vysadením. Liečbou sa skrátia klinicky manifestné obdobie, urýchli sa návrat k norme, ale neovplyvní sa frekvencia relapsov. Alternatívnu liečbou pri neúčinnosti kortikoidov alebo pri závažných nežiaducich účinkoch sú intravenózne imunoglobulíny (IVIG) v dávke 2 g/kg v priebehu 5 dní alebo plazmaferéza.

Liečba modifikujúca priebeh SM

Cieľom liečby modifikujúcej priebeh SM (DMT) je redukcia frekvencie klinických relapsov a prevencia progresie neurologického deficitu. U detí sa v liečbe relapso-remitujúcej formy SM používa interferón beta (INFB) a glatirameracetát (GA). Efektivita liečby sa zvyšuje včasným začiatkom liečby. U detí s progresívnym, maligným priebehom ochorenia sa odporúča imunosupresívna liečba cyklofosfamidom, mitoxantronom, methotrexátom alebo cyklosporínom A. Alternatívnu liečbou je aj dlhodobé podávanie i. v. gamaglobulínov (IVIG). Odporúča sa podávať 6–12 mesiacov raz mesačne v dávke 0,2–0,4 g/kg/deň. Udáva sa zníženie rizika druhého ataku a zníženie aktivity ochorenia v MR obraze

(Achiron et al., 2004). Liečba monoklonálnymi protilátkami proti alfa-4-integrínom, natalizumabom a sfginolimodom je účinná aj u detí, ale ich podávanie sa neodporúča mladším ako 18 rokov pre nedostatok skúseností (Pohl et al., 2007; Sýkora, 2008).

Symptomatická liečba záchvatov, spasticity, bolestí, únavy a depresie je súčasťou komplexnej liečby.

Prognóza

Prognóza je aj v detskom veku nepriaznivá, priebeh s relapsami a remisiami postupne vedie k ťažkým neurologickým deficitom a k imobilite v priebehu 15 rokov.

Literatúra

1. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y, Lavie M, Gurevich M, Dolev M, Magalashvili D, Barak Y. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1515–1520.
2. Banwel B, Bar-Or A, Arnold DL, 2. Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, O'Mahony J, Magalhaes S, Hanwell H, Vieth R, Tellier R, Vincent T, Disanto G, Ebers G, Wambara K, Connolly MB, Yager J, Mah JK, Booth F, Sebire G, Callen D, Meaney B, Dillenge ME, Lortie A, Pohl D, Doja A, Venketaswaran S, Levin S, Macdonald EA, Meek D, Wood E, Lowry N, Buckley D, Yim C, Awuku M, Cooper P, Grand'maison F, Baird JB, Bhan V, Marrie RA. Clinical, environmental and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 436–445.
3. Bauer HJ, Hanefeld FA. Multiple sclerosis im Kindesalter. In: Hanefeld FA, Rating D, Christen HJ, eds. *Aktuelle Neuropädiatrie.* Berlin: Springer-Verlag; 1989: 285–98.
4. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain.* 2000; 123(12): 2407–2422.
5. Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E, Brown T, O'Donnell E, Parrish J, Preston T, Zaccariello M, Belman A, Chitnis T, Gorman M, Ness J, Patterson M, Rodriguez M, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Yeh A, Krupp LB; Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Cognitive impairment occur in children and adolescents with multiple sclerosis: results from Unites States Network. *J. Child Neurol.* 2013; 28(1): 102–107.

6. Krupp BL, Banwell B, Tenenbaum S. For the International Pediatric MS Study Group: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007; 68(suppl 2): S7–S12.

7. Masterman T, Ligiers A, Olsson T, Anderson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with early age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000; 48: 211–219.

8. Mikaeloff Y, Suissa S, Valee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, Tardieu M; KIDMUS Study Group. 8. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr.* 2004; 144: 246–252.

9. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Banwell B, Weinstock-Guttman B. For International Pediatric MS Study Group. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 68(16suppl 2): S37–45.

10. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis, Weinstock-Guttman B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology.* 2007; 68(Suppl2): S54–65.

11. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roulet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C. Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Eng J Med.* 2007; 356(25): 2603–2613.

12. Rubin JP, Kunty NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Cur Neurol Neurosci Re.* 2013; 13: 344–354.

13. Sadaka Z, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012; 72: 211–223.

14. Sýkora P. Akútne a chronické demyelinizujúce ochorenia mozgu a miechy. *Pediatr. Prax.* 2008; 4: 227–228.

15. Vargas-Lowry D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. *J. Child. Neurol.* 2012; 27(11) 1394–1407.

16. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasany DP, Willis L, Cox JL, Zavadinov R. Magnetic resonance imaging characteristic of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain.* 2009; 132(P112): 3392–3400.

Článok doručen redakci: 31. 8. 2013

Článok prijat k publikaci: 19. 1. 2014

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK

Detská fakultná nemocnica s poliklinikou

Limbova I, 833 40 Bratislava

sykora@nextra.sk